

## Rôle du pathologue dans l'immunothérapie des cancers

M. Abdou, C. Bénérière, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

### Introduction

L'immunothérapie est un traitement récent qui a profondément modifié la prise en charge du cancer, et concerne de plus en plus de patients. La découverte des protéines immunitaires CTLA-4 et PD-1, dites de « check-point », a permis par la suite de développer des molécules dirigées contre le mécanisme d'inhibition immunitaire qu'exercent ces protéines. Les cellules tumorales possèdent des mécanismes d'inactivation des cellules immunitaires, en particulier des lymphocytes T. Par exemple, la ligation de la protéine PD-L1, présente à la surface des cellules tumorales, au récepteur PD-1 des lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant, par les molécules inhibitrices correspondantes, le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (Figure 1), l'inactivation des lymphocytes T est levée et la réactivation du système immunitaire permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales. L'efficacité des médicaments dirigés contre ces protéines n'est pas universelle. Le potentiel de réponse à l'immunothérapie, de première ou de deuxième ligne, doit être évalué avant de débuter un traitement afin de sélectionner les patients « répondeurs ». Pour cela, le pathologue évalue ces biomarqueurs prédictifs à l'aide d'un immunomarquage anti-PD-L1, utilisé pour mettre en évidence l'expression du PD-L1 par les cellules tumorales et les cellules immunitaires. Lors des premiers essais cliniques d'immunothérapie anti-PD-L1, plusieurs clones d'anticorps ne donnant pas le même résultat immunohistochimique ont été utilisés avec une validation conditionnelle de chacun de ces clones pour un médicament spécifique. D'autres études ont également déterminé le seuil de cellules tumorales positives nécessaires afin de sélectionner les candidats « répondeurs » au traitement. Par la suite des études comparatives étudiant les différents clones et évaluant la reproductibilité inter-observateur en double aveugle ont été réalisées. Ces études ont permis de standardiser l'analyse et le rapport des résultats.

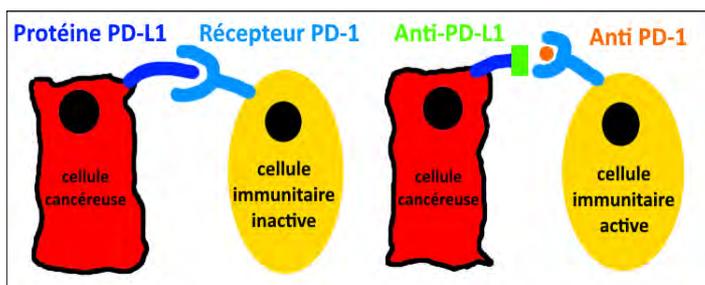


Fig. 1 : mécanisme d'action des inhibiteurs de protéines du check-point immunitaire.

### Aspects techniques

La recherche immunohistochimique de l'expression de PD-L1 peut être effectuée sur de petites biopsies, sur des pièces d'exérèse chirurgicale fixées au formol tamponné ou sur des prélèvements cytologiques. La réalisation de l'analyse sur des pièces opératoires de taille relativement grande ne pose en général pas de problème sauf en cas de nécrose tumorale très étendue. En revanche, il arrive parfois que de petites biopsies ne renferment pas suffisamment de cellules tumorales afin de donner un résultat fiable (<100 cellules tumorales), parfois en raison de la réalisation du marquage dans un second temps, après le diagnostic. Afin de préserver le maximum de tissu tumoral pour une éventuelle ana-

lyse PD-L1, des coupes de tissu tumoral non colorées et prêtes à l'emploi sont mises en réserve lors de la procédure initiale de diagnostic histologique.

La technique d'immunohistochimie est basée sur la réaction entre un antigène présent sur la membrane des cellules et un anticorps spécifique. Ce dernier est lié à un chromogène qui sera révélé à l'interaction antigène-anticorps permettant de colorer les cellules positives et de les observer en microscopie (Figure 2). Le marquage PD-L1 est considéré positif dans une cellule si elle présente un marquage membranaire perceptible même incomplet.

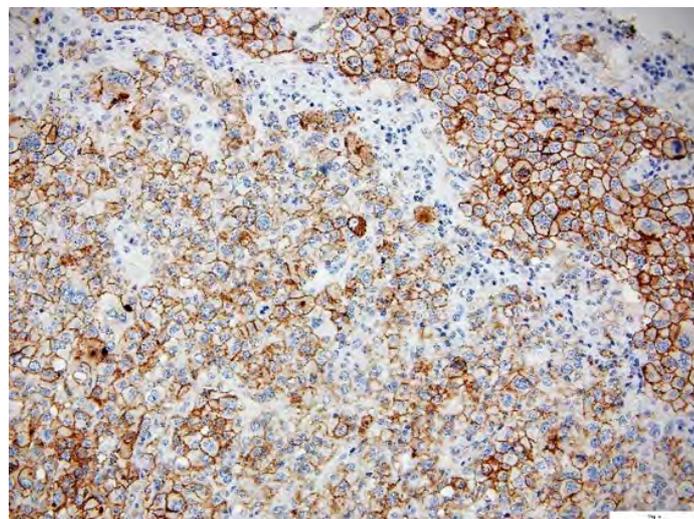


Fig. 2 : PD-L1 positif dans plus de 80% des cellules tumorales (carcinome de la vessie).

### Comment évaluer l'expression du PD-L1 ?

Deux scores sont utilisés pour évaluer l'expression du PD-L1. Le premier, le TPS (tumor proportion score) donne le pourcentage de cellules tumorales positives par rapport au nombre total des cellules tumorales viables. L'évaluation de l'expression dans les cellules immunitaires peut être également mentionnée, indépendamment de l'expression des cellules tumorales. Le CPS (combined positive score), inclut aussi dans le numérateur les cellules immunitaires positives (lymphocytes et macrophages) (1). Le score résultant du CPS est limité à 100 et le seuil de positivité pour permettre de commencer un traitement varie entre 1 à 20 selon les pathologies.

### Limites de la technique

Le résultat de l'expression du PD-L1 est donné avec une réserve si le nombre de cellules tumorales viables est inférieur à 100, en cas de nécrose tumorale étendue ou si l'analyse est effectuée sur des coupes gardées en réserve depuis plus de six mois.

### Référence

[1] Arch Pathol Lab Med, 2019 Mar;143(3):330-337.

### Personnes de contact

Dr Mohamed Abdou  
Dr Charles Bénérière

mohamed.abdou@hopitalvs.ch  
charles.beniere@hopitalvs.ch